

• 综述 •

2型糖尿病并发骨质疏松的机制研究进展

宋超 综述 刘祖德 审校

中图分类号: R363.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)02-0139-04

摘要: 2型糖尿病(T2DM)是一种严重影响人类生命健康的疾病,其发病率逐年增加。骨质疏松是其慢性并发症之一,由于骨质疏松症易致骨折,致残性高,使患者治疗和康复更为困难,加重患者经济负担。因此 2型糖尿病并发骨质疏松的机制研究越来越受到重视,本文就其研究进展做一综述,具有一定的实用价值。

关键词: 2型糖尿病; 骨质疏松; 机制

The advancement of mechanism research on osteoporosis among 2 type diabetes SONG Chao, LIU Zude. Department of Orthopaedics, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Abstract T2DM is a serious disease that influences on the human's health, which is getting more and more year by year. Osteoporosis is one of the chronic complications. Because osteoporosis can easily cause fracture and mutilation, it is harder for patients to be cured and rehabilitate which make them pay more. Therefore, the mechanism research on osteoporosis among 2 type diabetes is getting more and more emphases. The article overviews its research advancement and has some practical value.

Key words T2DM; Osteoporosis; Mechanism

2型糖尿病(T2DM)是一种严重影响人类生命健康的疾病,随着社会经济的发展 and 人均寿命的延长,其发病率和患病率逐年增加,给社会带来巨大的危害和沉重的负担。糖尿病是骨质疏松性骨折的一个危险因素。T2DM患者都存在不同程度的骨量降低,根据报道约有 1/2至 2/3糖尿病病人伴有骨密度减低,其中有近 1/3的患者可诊断为骨质疏松。所以说骨质疏松也是糖尿病的慢性并发症之一,而且已构成威胁人民健康的重大社会问题。糖尿病患者的骨密度异常有多种因素导致^[1-2]。本文从胰岛素不足或抵抗,骨和骨髓微环境的高血糖,骨基质蛋白的晚期糖基化终产物,异常的细胞因子和脂肪素产物以及它们对骨细胞的破坏作用等方面进行了总结分析,可供临床医师参考。

1 发病机制

目前尚不清楚,可能的原因如下。

1.1 胰岛素缺乏

糖尿病为慢性内分泌代谢性疾病,其病理生理表现为胰岛素相对或绝对的不足,而胰岛素在骨代谢过程可能有直接作用^[3]。成骨细胞表面存在胰岛素受体,胰岛素缺乏可导致骨基质成熟和转换下降,骨基质分解,钙盐丢失,引起骨质疏松。胰岛素样生长因子(IGF)减少,由于糖尿病患者血糖偏高,抑制 IGF合成和释放,IGF是具有胰岛素样活性的多肽,主要包括 IGF-I和 IGF-II,其对成骨细胞和破骨细胞的作用以及在骨质疏松的发生、发展中的作用已被证实,IGF-I能刺激成骨细胞的复制和骨基质的形成^[4]。Akturk等^[5]观察 59名 2型糖尿病患者和 31例对照组发现,糖尿病患者的 IGF-I较对照组低($P < 0.001$)。胰岛素缺乏时抑制了成骨细胞合成骨钙素(BGP),因而使骨吸收大于骨形成,骨的更新率下降。BGP是一种由非增殖期成骨细胞分泌的非胶原蛋白,主要沉积于骨基质中,由 49~50个氨基酸组成,其主要生理作用是参与调节骨转换过程,维持骨的矿化速率。胰岛素可以促进 1,25-双羟维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃]的合成,而 1,25(OH)₂D₃能促进成骨细胞合成及分泌 BGP,糖尿病

作者单位: 200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院骨科

通讯作者: 刘祖德, Email: liuzude@gmail.com

患者胰岛素缺乏,故 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 减少,导致 BGP 下降^[6]。Suzuki等^[7]的研究表明,T2DM 患者的血清 BGP 水平显著降低。

1.2 高血糖

高血糖引起渗透性利尿,使钙、磷排泄增加,引起钙、磷代谢紊乱而影响骨代谢。慢性高血糖增加胶原糖化,导致糖尿病骨脆性增加,同时高血糖所致的渗透性利尿作用,使尿钙、磷排出量增加。高血糖阻滞肾小管对钙的重吸收,也可导致 T2DM 患者易发生骨质疏松。高血糖时大量葡萄糖从尿液排出,渗透性利尿作用将大量 Ca^{2+} 、 P 、 Mg^{2+} 离子排出体外而使其血浓度降低;低 Ca^{2+} 、低 Mg^{2+} 刺激甲状旁腺功能亢进,使甲状旁腺素分泌增加,溶骨作用增强。

$1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能促进成骨细胞合成及分泌 BGP。而高血糖能抑制成骨细胞和破骨细胞对 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的反应,从而使骨合成减少^[8]。Suzuki等^[9]对 104 例 2 型 T2DM 患者骨质疏松的研究表明,糖尿病状态下的钙负平衡导致 BMD 减少。已有实验证实镁代谢紊乱在骨量丢失过程中起重要作用,低血镁刺激甲状旁腺,使甲状旁腺激素 (PTH) 分泌增加,诱发甲旁亢。长期高血糖可产生过多的糖基化终末产物 (AGEs)。Franke 等^[10]已证实 AGEs 能影响成骨细胞多种基因的表达,在骨质疏松中起重要作用。Valcourt 等^[11]又进一步证明以上结论。高血糖可导致不同的骨蛋白的无酶糖基化,其中包括 1 型胶原蛋白,它能破坏骨质量^[11-13]。

在一个自发糖尿病的动物实验中,骨含有的糖化诱导的非酶交联 (戊糖素) 增加,而酶交联成分 (包括吡啶啉和脱氧吡啶啉) 同时减少,而且,如果患有糖尿病的大鼠骨中含有较多的戊糖素,将会破坏骨的生物力学曲线。这表明过量的糖基化会促使骨质量的破坏^[14]。Masahiro Yamamoto 等^[15]的研究表明:戊糖素 (PNE) 有助于评估绝经后的 2 型糖尿病患者的椎骨骨密度,能够反应这个群体的骨骼质量。

1.3 性激素

女性糖尿病患者骨密度的下降与雌激素水平降低及衰老有关。雌激素对骨代谢的作用主要是抑制骨吸收,雌激素缺乏时骨吸收增强,可导致快速骨量丢失。在女性患者,随着绝经年限的延长,卵巢功能衰退以及垂体-性腺轴紊乱程度的加重,骨量的丢失也显著增加,女性糖尿病 65~70 岁组的骨密度明显低于对照组女性,显示除绝经后雌激素下降和衰老的影响外,随着糖代谢紊乱程度的加重,糖尿病对骨

代谢影响更为突出。雌激素对于男性同样重要。Rakic 等^[16]的研究认为,低血清雌激素浓度与糖尿病引起的骨质疏松有关。睾酮直接参与或经转化为雌激素影响骨形成,对于维持男性骨量有重要作用,因而与骨质疏松呈相关性。Amano 等^[17]的研究表明,生物利用性睾酮是骨量的一个独立因素,2 型糖尿病男性患者的生物利用性睾酮明显下降,因此易患骨质疏松。Hosoda 等^[18]的研究证明绝经后的 2 型糖尿病患者,其骨量与血清脱氢表雄酮有正性关系。

1.4 瘦素

肥胖者的骨质疏松发生率明显低于非肥胖者。骨髓中的脂肪细胞能合成瘦素参与骨代谢。瘦素可作用于人骨髓间质细胞,使其向骨细胞分化,同时抑制向脂肪细胞分化。瘦素是迄今为止对于骨骼有影响的最有特征的脂肪素。瘦素刺激成骨细胞的分化^[19],并抑制破骨细胞^[20]。临床研究表明,瘦素的血清水平与 BMD 呈负相关^[21]。一个 645 人的随机队列研究证实了这个结论。患有 2 型糖尿病的绝经后妇女的瘦蛋白血清水平与 3 个骨骼部位 (髌骨,腰椎和桡骨中末端) BMD 的相关指数 (r) 分别是 0.42、0.18 和 0.27^[22]。此研究证实了瘦素的血清水平与 BMD 呈负相关。

1.5 肥胖

肥胖和高胰岛素血症对骨密度有保护作用,这部分 T2DM 患者的骨密度往往升高。T2DM 患者起病初期,胰岛素水平一般较高,后期往往降低,高胰岛素对骨形成有促进作用,它通过和成骨细胞表面的 IGF-1 受体结合刺激骨细胞增殖,加强骨形成。Iwaniec 等^[23]的研究表明:体重因素是独立于瘦素外的一个独立因素,体重的增加对于股骨皮质骨骨量起到正性作用,但对于椎骨等松质骨的影响很少。

1.6 遗传因素

目前有研究认为,某些基因与糖尿病骨质疏松有关。Ma 等^[24]对 97 例 2 型糖尿病患者 VDR 受体 (VDR) 基因进行分析,并用单光子吸收测定法 (SPA) 测定尺、桡骨下 1/3 端 BMD,结果糖尿病患者中 Bb 基因型 BMD 高于 BB 型、低于 bb 基因型,但没有显著差异,因此认为 VDR 基因多态性对 2 型糖尿病患者骨密度有较小影响。Hampson 等^[25]的研究认为糖尿病患者 BMD 与 I 型原羧基端前肽 (COL1A1) 基因的多态性有关。

2 影响因素

一个 meta 回归分析结果表明:体重指数 (BMI)

对于椎骨和髌骨的骨密度是一个主要的决定因素。糖化血红蛋白与骨密度无关。有糖尿病并发症的患者,其骨密度更低,骨折风险更高^[26]。几个研究表明:2型糖尿病患者的 BMD 和 BM I 呈正相关^[27-29]。一项研究数据表明:2型糖尿病患者有较高的骨密度,但是骨折风险是增加的,研究者对其的解释是摔倒几率的增加^[30]。一项大型的前瞻性队列研究结果显示:患者的治疗很有可能从控制饮食,体育锻炼,或者口服降糖药转换到胰岛素治疗。转变治疗方式后的血糖降低或许增加了摔倒的风险。患有 2 型糖尿病的妇女,经常摔倒的往往伴有多种风险因素,包括大龄,平衡受损,有冠心病史或关节炎和周围神经病变^[31]。Peter Vestergaard 等^[32]做了一个病例对照研究来评估糖尿病及其并发症对骨质疏松性骨折的影响。结果显示:糖尿病患病时间小于 2.5 年的患者,其骨折风险与患病时间有关,即患病时间越长,风险越大。但在患病时间 2.5~5 年的患者却与前者相反。而大于 5 年的 2 型糖尿病患者的骨折风险与患病时间无明显相关性。所以研究者认为:糖尿病好像增加了骨折风险,但与患病时间不成比例。其并发症(除了糖尿病肾病外)几乎没有增加骨折的整体风险。或许高血糖水平是一个主要的风险因素,它可以削弱骨骼强度。而 Anaforoglu 等^[33]对 206 名绝经后的 2 型糖尿病患者的研究结果却显示:有骨质疏松的患者的特征是:患病时间长,年龄大并且有较低的 BM I。骨量减少或骨质疏松和血红蛋白 A1c 水平,是否存在蛋白尿,视网膜病变,神经病变,周围动脉疾病,脑血管事件以及冠状动脉疾病没有相关性。测量骨密度的 3 个部位中,髌骨骨密度与 BM I 呈正相关 ($P = 0.000$),但与年龄和患糖尿病时间呈负相关 ($P = 0.000$)。微量蛋白尿的存在揭示了其与股骨颈的骨密度呈负相关 ($P = 0.042$)。Lunt 等^[34]认为女性从年轻时起即饮用牛奶可对椎骨 BMD 产生影响,并对可能发生的椎骨变形产生保护作用;而吸烟对 BMD 有反作用;男性过度体力劳动可能在其椎骨 BMD 尚正常时导致脊柱畸形的危险性增加。钙摄入不足也是重要的影响因素,钙是骨质中最基本的矿物质成分,钙摄入不足可造成较低的骨峰值。营养不良、过多饮酒、光照少、高盐饮食也是骨质疏松的危险因素。

3 展望

综上所述, T2DM 并发骨质疏松的机理和影响因素非常复杂,遗传、环境、生活方式、全身激素和局

部细胞因子等对该病的发生均起一定作用,正是因为其机理还不十分清楚和糖尿病的高发病率以及其危害人类健康的程度,所以是目前医学研究的热点之一。随着分子生物学及其研究手段的进一步发展,研究层次的不断提高,尤其是人类基因组计划的最终完成,骨代谢过程中的更多奥妙将被发现,从而为探索和治疗代谢性骨病提供理论基础和治疗方法。

【参 考 文 献】

- [1] Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004; 5: 261-268.
- [2] Leidelig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus—a risk for osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109 (Suppl 2): S493-S514.
- [3] Thraill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289(5): E735-745.
- [4] Jiang J, Lichter AC, Gronowicz GA, et al. Transgenic mice with osteoblast-targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling. *Bone*. 2006; 39(3): 494-504.
- [5] Akturk M, Arslan M, Altinova A, et al. Association of serum levels of IGF-I and IGFBP-1 with renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Growth Horm IGF Res*. 2007; 17(3): 186-193.
- [6] Sugden JA, Davies JJ, Williams MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med*. 2008; 25(3): 320-325.
- [7] Suzuki K, Kurose T, Takizawa M, et al. Osteoclastic function is accelerated in male patients with type 2 diabetes mellitus: the preventive role of osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin (OCIF/OPG) on the decrease of bone mineral density. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 68(2): 117-125.
- [8] Inaba M, Nishizawa Y, Mita K, et al. Poor glycaemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with type 2 diabetes. *Osteoporosis Int*. 1999; 9: 525-531.
- [9] Suzuki K, Sugimoto C, Takizawa M, et al. Correlations between bone mineral density and circulating bone metabolic markers in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 48(3): 185-191.
- [10] Franke S, Siggekow H, Wolf G, et al. Advanced glycation endproducts influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Arch Physiol Biochem*. 2007; 113(3): 154-161.
- [11] Valcourt U, Merle B, Gineyts E, et al. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem*. 2007; 282(8): 5691-5703.
- [12] Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JJ, et al. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical

- bone Bone 2001, 28: 195-201.
- [13] Tang SY, Zeenath U, Vashishth D. Effects of non-enzymatic glycation On cancellous bone fragility Bone 2007, 40(4): 1144-1151.
- [14] Saito M, Fujii K, Mori Y, et al. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats Osteoporos Int 2006; 17: 1514-1523.
- [15] Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamachi M, et al. Serum Pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes J Clin Endocrinol Metab 2008, 93(3): 1013-1019.
- [16] Rakic V, Davis WA, Chubb SA, et al. mineral density and its determinants in diabetes the Fremantle diabetes study Diabetologia Bone 2006; 49(5): 863-871.
- [17] Asano M, Fukui M, Hosoda H, et al. Bone stiffness in men with type 2 diabetes mellitus Metabolism, 2008, 57(12): 1691-1695.
- [18] Hosoda H, Fukui M, Nakayama I, et al. Bone mass and bone resorption in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus Metabolism, 2008, 57(7): 940-945.
- [19] Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes Endocrinology, 1999, 140: 1630-1638.
- [20] Holloway WR, Collier FM, Aiken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation J Bone Miner Res 2002, 17: 200-209.
- [21] do Prado WL, de Piano A, Lazaretti-Castro M, et al. Relationship between bone mineral density, leptin and insulin concentration in Brazilian obese adolescents J Bone Miner Metab 2009, 26.
- [22] Thomas T, Burguera B, Melton LJ III, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women Bone 2001, 29: 114-120.
- [23] Iwaniec UT, Dube MG, Boghossian S, et al. Body mass influences cortical bone mass independent of leptin signaling Bone 2009, 44(3): 404-412.
- [24] Ma X, Jing Y, Qin W, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus Chin Med J (Engl), 2001, 114(11): 1213-1215.
- [25] Hampson G, Evans C, Pettit RJ, et al. Bone mineral density collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus Diabetologia 1998, 41(11): 1314-1320.
- [26] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis Osteoporos Int 2007, 18: 427-444.
- [27] Shan Peng-Fei, Wu Xian-Ping, Zhang Hong, et al. Bone mineral density and its relationship with body mass index in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in mainland China J Bone Miner Metab 2009, 27: 190-197.
- [28] Bridges MJ, Moorthakala SH, Barbour J, et al. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: A controlled study. Acta Diabetol 2005, 42: 82-86.
- [29] Xu L, Cheng M, Liu X, et al. Bone mineral density and its related factors in elderly male Chinese patients with type 2 diabetes Arch Med Res 2007, 38(2): 259-264.
- [30] de Leeuw H, van der Klift M, de Laet CE, et al. One mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus The rotterdam study Osteoporos Int 2005, 16: 1713-1720.
- [31] Chwartz AV, Hillier TA, Selby DE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: A prospective study. Diabetes Care 2002, 25: 1749-1754.
- [32] Peter Vestergaard, Lars Rejnmark, Leif Mosekilde. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes Calcif Tissue Int 2009, 84: 45-55.
- [33] Anaforglu I, Nar-Demirer A, Basci Tutuncu N, et al. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes J Diabetes Complications 2009, 23(1): 12-17.
- [34] Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, et al. The effects of lifestyle, dietary Dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. Osteoporos Int 2001, 12(8): 688-698.

(收稿日期: 2009-10-17)